1

Isto-fisiologia dell'osso e sviluppo del sistema scheletrico

Ugo E. Pazzaglia

L'osso è il tessuto connettivo dell'organismo dotato di caratteristiche strutturali che lo rendono atto a sostenere e proteggere gli altri organi e apparati. Questa sua peculiarità è dovuta alla matrice intercellulare calcificata del tessuto e delle cellule che lo compongono. Si tratta infatti di un tessuto connettivo sul quale si depositano sali di calcio durante un processo ben equilibrato che vede l'interazione reciproca di due cellule specializzate: gli osteoblasti e gli osteoclasti. Strutturalmente diversi, questi due tipi cellulari adempiono a compiti differenti, che in modo semplicistico possono essere definiti *deposizione* e *riassorbimento* della matrice ossea.

Sotto l'aspetto citologico, gli **osteoblasti** sono caratterizzati da un marcato sviluppo del reticolo endoplasmatico e dell'apparato di Golgi, con numerosi ribosomi e mitocondri che permettono di produrre in modo abbondante collagene e altri costituenti della matrice ossea.

Gli **osteoclasti** si osservano in lacune superficiali o all'interno della massa ossea (*lacune di Howship*): sono cellule multinucleate, con una speciale organizzazione della membrana cellulare sul versante a contatto con il tessuto in fase di riassorbimento e presentano una serie di estroflessioni giustapposte definite "orletto a spazzola".

Gli **osteociti** sono osteoblasti rimasti inglobati all'interno della matrice organica da essi stessi prodotta e hanno un'attività metabolica ridotta rispetto agli osteoblasti, come dimostra al microscopio elettronico il minore numero di organelli citoplasmatici.

La formazione del tessuto osseo è definita *osteogenesi* o anche *ossificazione*. L'osteoblasto si forma da cellule mesenchimali nel corso dello sviluppo embrionale. Se ciò avviene in un tessuto che ha carattere connettivale fibroso, l'ossificazione viene detta *membranosa*; se, invece, l'osteoblasto si differenzia nel contesto di un modello cartilagineo, l'ossificazione viene definita di tipo *encondrale*.

La maggior parte dello sviluppo dello scheletro umano avviene attraverso un'ossificazione di tipo encondrale, vale a dire su un modello cartilagineo; fanno eccezione le ossa della volta del cranio e di parte della clavicola che si formano per ossificazione membranosa.

Sulla base del grado di maturità strutturale si possono distinguere due tipi di tessuto osseo:

- **osso immaturo** o **primario**, caratterizzato da una maggiore densità cellulare, da osteociti di forma rotondeggiante contenuti in lacune osteocitarie più ampie, da una disposizione intrecciata delle fibre collagene della matrice e da una minore densità dei cristalli di idrossiapatite e per questo meno duro;
- **osso maturo** o **lamellare** o **secondario**, che si differenzia per una minore densità cellulare, per lacune osteocitarie più piccole, per cellule di forma fusata e per fibre collagene con una più ordinata disposizione spaziale; il contenuto minerale è maggiore (Figura 1.1a).

Nel corso dello sviluppo l'osso primario è trasformato in osso secondario dal processo di rimodellamento e quindi acquisisce un'architettura di tipo lamellare con un più alto contenuto minerale. Alla nascita quasi tutta la struttura scheletrica è strutturata come osso secondario, con l'eccezione delle ossa della volta cranica, degli alveoli dentari, del labirinto osseo e le aree in vicinanza delle inserzioni tendinee (Figura 1.2).

Questo processo di ossificazione inizia nel periodo embrionale e si continua nella fase fetale con la stessa sequenza riscontrabile nel tessuto riparativo in caso di frattura. Infatti, nell'evoluzione del callo osseo, l'abbondante osso primario prodotto dalle cellule osteogeniche viene sostituito nel tempo da osso definitivo lamellare (processo di *rimodellamento osseo*). Sebbene i meccanismi di riassorbimento e apposizione ossea siano tuttora un campo aperto di indagine, è certo che dalla loro attività bilanciata deriva la possibilità

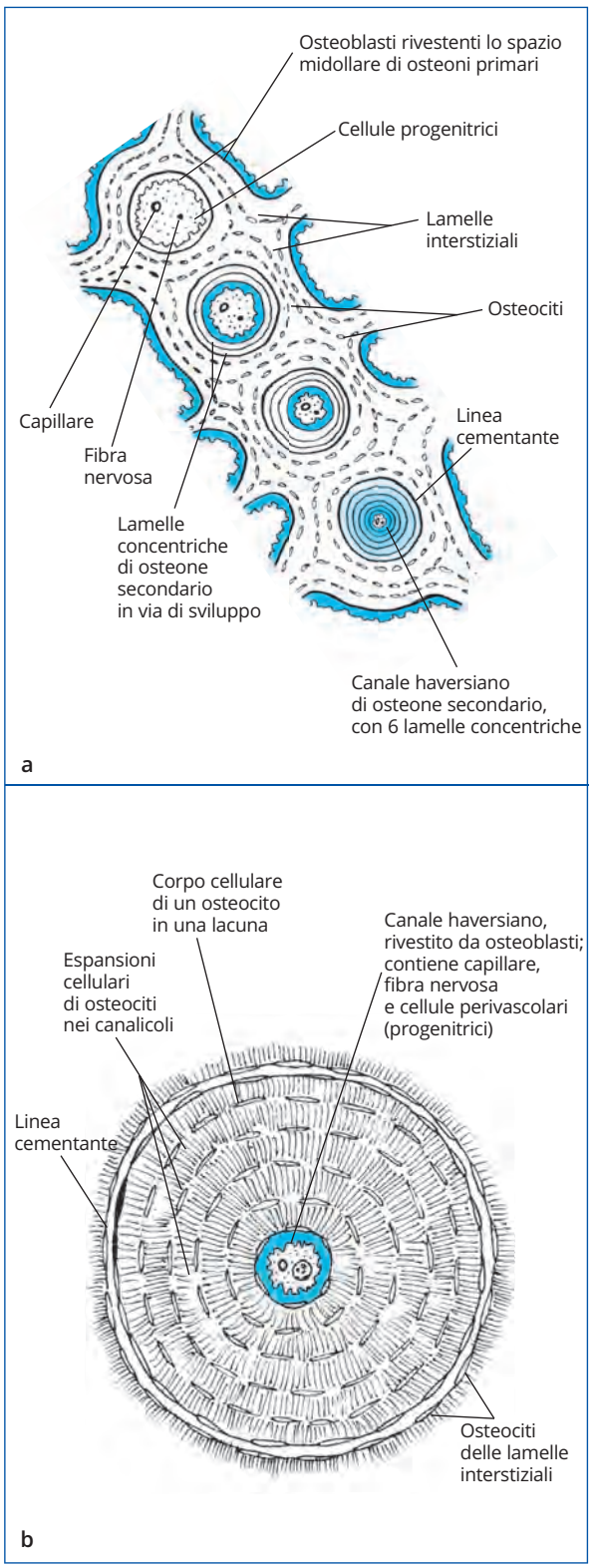

Figura 1.1 Stadi successivi nella formazione di un osteone secondario (sistema haversiano) durante la trasformazione dell'osso trabecolare in osso compatto maturo (**a**). Rappresentazione della struttura definitiva di un osteone secondario con sei lamelle concentriche (**b**).

di modulare la forma e il volume dell'osso nel periodo che caratterizza la crescita dello scheletro nell'uomo.

Al termine dello sviluppo, la struttura definitiva dell'osso è rappresentata dalle **lamelle ossee,** che ne costituiscono l'unità fondamentale. Esse sono formate da strati di matrice collagene in cui tutte le fibre hanno un orientamento parallelo che varia nella sequenza delle lamelle (*plywood pattern*), perciò al microscopio polarizzatore danno bande luminose o estinte (scure).

Nell'**osso compatto** le lamelle sono organizzate nella forma di *sistemi osteonici* o *haversiani*, con una disposizione concentrica e molto compatta (Figura 1.1b).

La formazione degli osteoni inizia con l'azione di un pool di osteoclasti (*cutting cone*) che scava un tunnel nel preesistente tessuto osseo secondo un asse parallelo all'asse maggiore dell'osso lungo; a questa prima fase segue la deposizione lamellare da parte degli osteoblasti (provenienti dai vasi che seguono la progressione degli osteoclasti). Le lamelle concentriche restringono progressivamente il tunnel finché al centro di esso rimangono solo i vasi. Poiché nuovi sistemi si formano su quelli preesistenti, lo spazio interosteonico resta occupato da quello che rimane degli osteoni più vecchi (*breccia osteonica*).

Nell'osso corticale diafisario, inoltre, si possono riconoscere un sistema lamellare esterno apposto dagli osteoblasti del periostio (*sistema circonferenziale esterno*) e uno interno dagli osteoblasti dell'endostio (*sistema circonferenziale interno*).

L'**osso spongioso**, a differenza di quello compatto, possiede un'architettura lamellare che si struttura in un reticolo tridimensionale che delimita spazi in cui è contenuto il midollo osseo (Figura 1.3). Per la sua particolare struttura questo tipo di tessuto è molto adatto a resistere alle forze compressive, una qualità esemplificata al meglio dai somi vertebrali. Il metabolismo dell'osso spongioso è quasi otto volte maggiore rispetto a quella dell'osso corticale. Questo spiega perché la patologia più diffusa dell'omeostasi scheletrica (l'osteoporosi) abbia un effetto più precoce su questo tipo di osso piuttosto che su quello corticale.

Sviluppo delle ossa del cranio

L'iniziale nucleo di ossificazione, costituito da osso primario formatosi per ossificazione membranosa, si estende fino ad occupare progressivamente tutta l'estensione delle ossa della volta cranica. Inizialmente queste ossa piatte sono costituite da un'unica lamina trabecolare nelle cui lacune è presente tessuto mesenchimale; successivamente si demarcano, all'esterno e

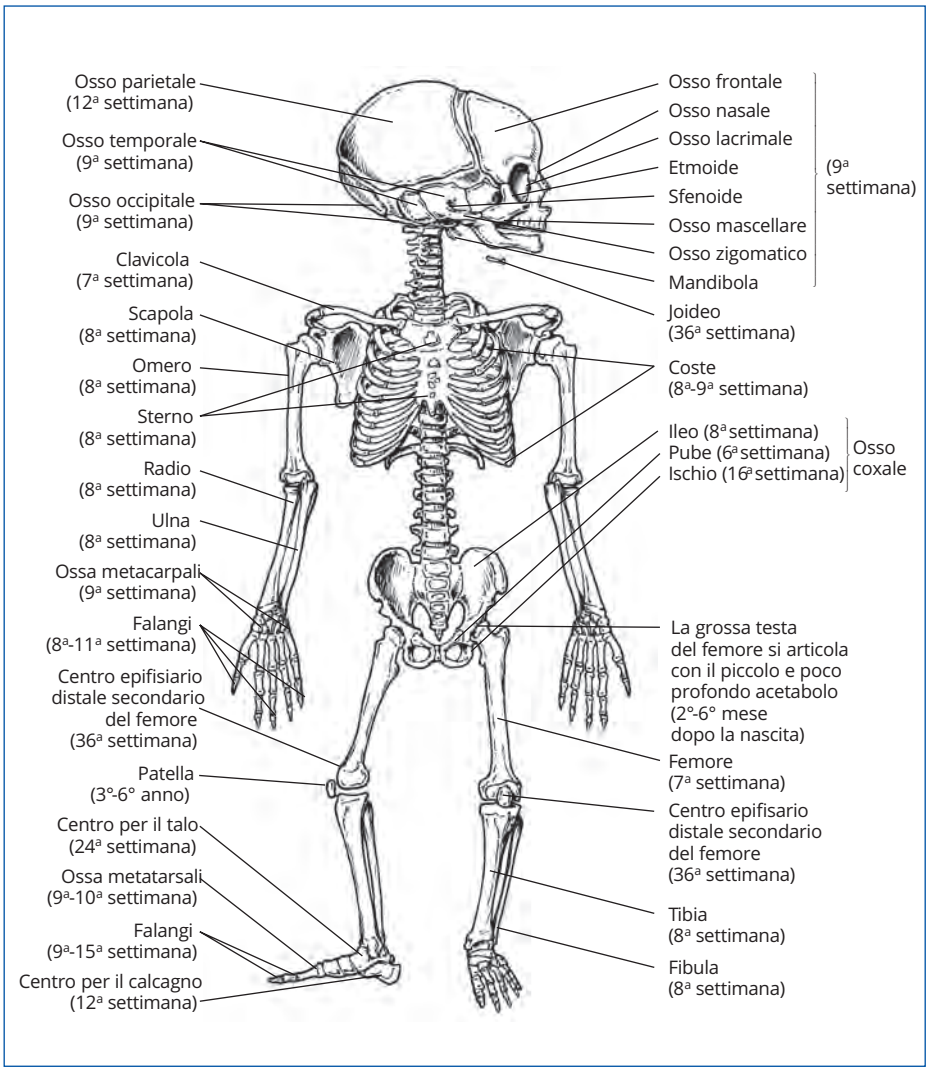

Figura 1.2 Scheletro di neonato a termine, epoca di comparsa dei centri di ossificazione.

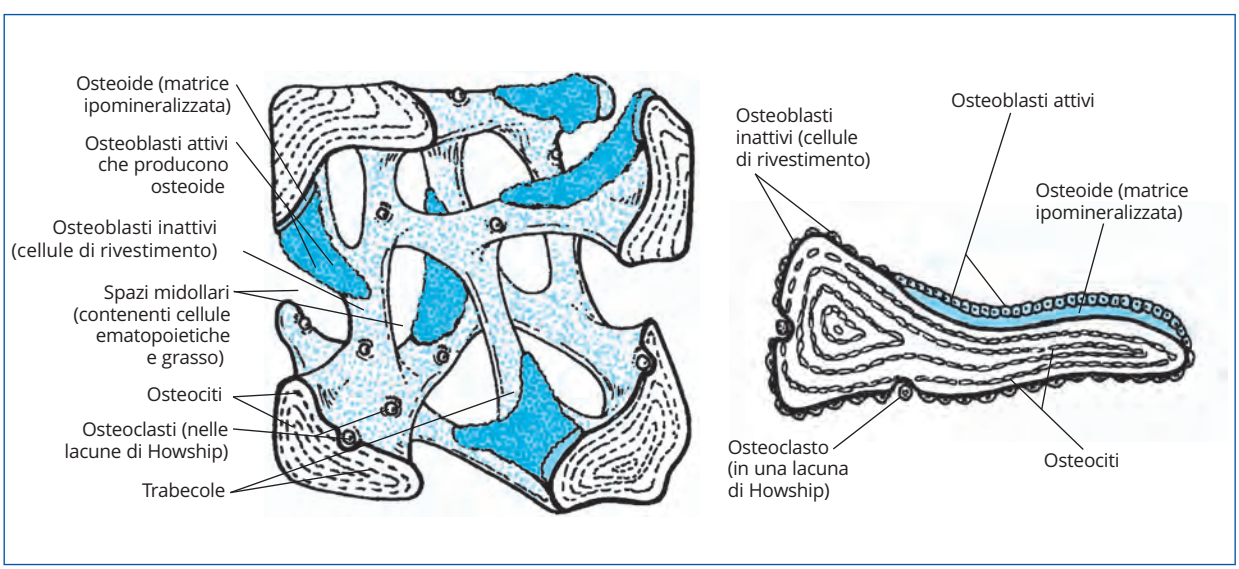

Figura 1.3 Struttura dell'osso trabecolare.

all'interno, due lamine di osso compatto, che delimitano uno strato intermedio di osso spongioso (*diploe*).

I processi di rimodellamento e il tessuto connettivo tra le ossa della volta permettono l'accrescimento e la variazione del raggio di curvatura delle stesse. La curvatura si realizza attraverso il riassorbimento osseo sulla superficie convessa (esterna) e l'apposizione su quella concava (interna).

Sviluppo delle ossa lunghe

Lo sviluppo della maggior parte delle ossa lunghe avviene invece su un modello cartilagineo, che riproduce a grandi linee la forma dell'osso definitivo. La cartilagine si differenzia dal tessuto mesenchimale di origine mesodermica nell'embrione e cresce di dimensione per proliferazione delle cellule del *pericondrio* e mitosi delle cellule nella massa del modello cartilagineo. Nel pericondrio si distingue uno strato più esterno, con cellule con carattere di fibroblasti, che darà origine al periostio fibroso, e uno strato più interno, a diretto contatto con la cartilagine da cui si originano gli osteoblasti (strato germinativo del periostio).

L'aumento di volume del modello avviene per accrescimento interstiziale della cartilagine, soprattutto per quanto riguarda il diametro maggiore (lunghezza), mentre negli altri due diametri l'accrescimento avviene per apposizione pericondrale.

L'ossificazione del modello cartilagineo si realizza attraverso la formazione dei *nuclei* o *centri di ossificazione*, dei quali il primo a comparire è quello diafisario e successivamente quelli epifisari alle due estremità. Gli aspetti istologici che caratterizzano la loro comparsa sono:

- l'ipertrofia dei condrociti che coincide con la deposizione di sali di calcio nella matrice intercellulare;
- l'invasione vascolare nelle lacune delimitate dalla matrice cartilaginea calcificata;
- il riassorbimento della matrice calcificata e la contemporanea formazione delle trabecole ossee;
- la differenziazione degli osteoblasti che appongono matrice ossea sullo scaffold di cartilagine calcificata.

Contemporaneamente, nello strato germinativo del pericondrio si differenziano i primi osteoblasti che iniziano a deporre lamelle concentriche intorno alla diafisi.

Nelle fasi successive le trabecole osteocartilaginee della parte centrale del nucleo diafisario vengono riassorbite e il midollo osseo occupa interamente lo spazio interno della diafisi e dà origine al canale midollare; le trabecole più periferiche, insieme alle lamelle apposte dagli osteoblasti del periostio, vanno incontro a rimodellamento con formazione dei *sistemi osteonici*, che caratterizzano la struttura definitiva dell'osso compatto diafisario. In questa fase le regioni epifisarie e metafisarie restano cartilaginee. Successivamente e in epoche ben definite per ciascun osso compaiono i nuclei di ossificazione epifisari e accessori; il processo non differisce da quello descritto per il nucleo diafisario tranne per il fatto che in questo caso manca l'apposizione periostale e il nucleo resta completamente circondato da cartilagine. Anche quando tutta l'epifisi è ossificata rimane il rivestimento cartilagineo sulla superficie articolare e uno strato di cartilagine sul versante metafisario: quest'ultima è denominata *cartilagine di accrescimento* perché provvede all'accrescimento in lunghezza dell'osso fino alla maturità scheletrica.

Nella cartilagine di accrescimento si distinguono diversi strati o zone, nell'ordine descritto di seguito dall'epifisi verso la diafisi.

- **Strato delle cellule a riposo**: i condrociti hanno lo stesso volume e gli stessi caratteri citologici di quelli dell'epifisi cartilaginea. Tra le funzioni di questa zona, è fondamentale quella dell'iniziale proliferazione cellulare. Le cellule che la compongono, di forma sferica, sono deputate all'accumulo di lipidi e di altri materiali; sono presenti isolate o a coppie, in numero relativamente ridotto e fra loro vi è una quota di matrice extracellulare maggiore che in qualsiasi altra zona. Il citoplasma presenta una colorazione positiva per il glicogeno. Il microscopio elettronico dimostra che queste cellule possiedono un abbondante reticolo endoplasmatico e ciò è un chiaro indice della loro elevata attività di sintesi proteica.
- **Strato delle cellule seriate**: i condrociti che sono andati incontro a mitosi si allineano in colonne longitudinali; la proliferazione è orientata in direzione parallela all'asse dell'osso. Le cellule formano dei gruppi isogeni circondati da matrice cartilaginea; il loro volume è ancora dello stesso ordine di grandezza dello strato precedente. Le cellule che lo compongono si appiattiscono e si dispongono in colonne longitudinali. Esse sono caratterizzate da uno sviluppato reticolo endoplasmatico e il citoplasma assume positivamente la colorazione per il glicogeno. Le cellule poste all'apice di ogni colonna costituiscono le vere cellule "madri" di ogni colonna e l'apice della zona proliferativa rappresenta il vero strato germinativo della cartilagine di accrescimento. In virtù della ricca rete vascolare riscontrabile a livello della parte apicale della zona proliferativa, in questa zona si osserva il più alto valore di pO_2. L'elevata pO_2, associata alla presenza di glicogeno nei condrociti, indica che si sta verificando un'attività metabolica di tipo aerobico con accumulo di glicogeno (Figura 1.4).

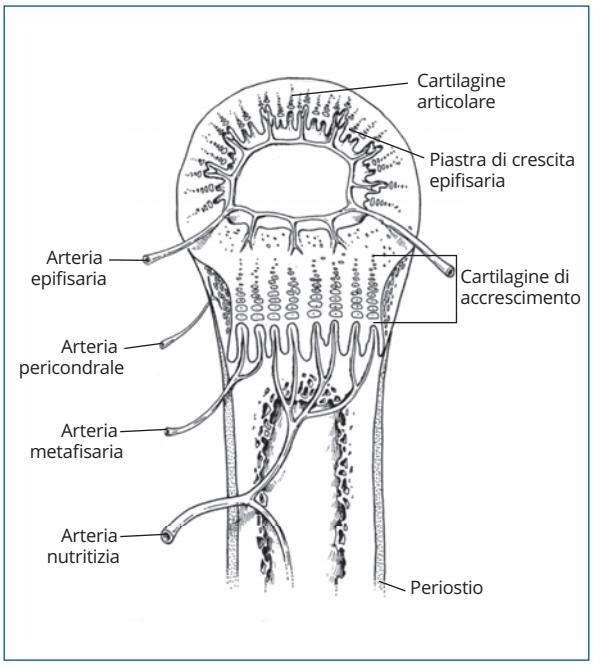

Figura 1.4 Regione metaepifisaria nel soggetto in accrescimento.

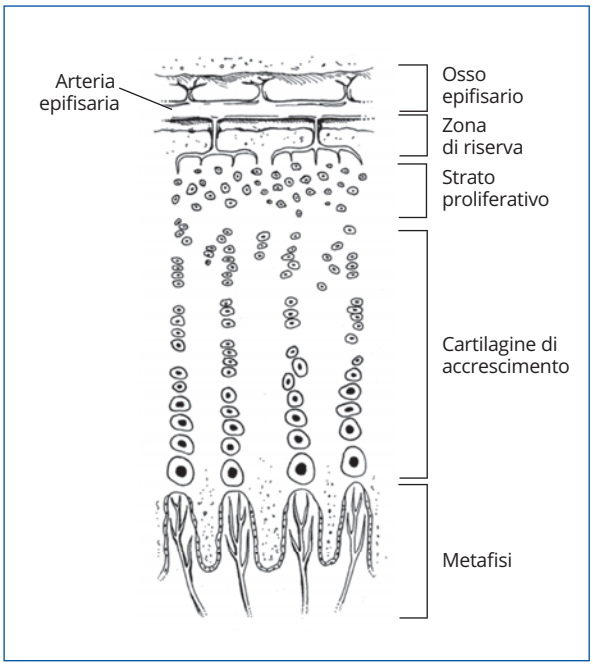

Figura 1.5 Struttura a zone della cartilagine di accrescimento o fisi.

- **Strato delle cellule ipertrofiche**: le cellule aumentano di volume e nei setti intercolonnari, cioè nella matrice interposta tra le colonne cellulari, si depositano sali di calcio. I condrociti di questa zona divengono sferici e il loro volume può risultare cinque volte più grande rispetto a quello della zona proliferativa. Il citoplasma dei condrociti nella metà apicale della zona presenta ancora una colorazione positiva per il glicogeno, mentre distalmente si osserva frammentazione della membrana cellulare, involuzione nucleare e dissoluzione degli organelli citoplasmatici. I vasi e i capillari provenienti dalla zona diafisaria invadono la cartilagine di accrescimento a questo livello. Ciò che rimane delle cellule ipertrofiche e parte della cartilagine calcificata è riassorbito dalle cellule che accompagnano i vasi metafisari e che sono fornite dei sistemi enzimatici necessari a questo scopo (Figura 1.5).
  Una parte dei setti intercolonnari calcificati sfugge al riassorbimento e su di essi gli osteoblasti metafisari iniziano a deporre matrice ossea, dando origine alle trabecole metafisarie primarie: queste sono infatti caratterizzate istologicamente da un asse cartilagineo e da matrice ossea neoapposta dagli osteoblasti alla periferia. Nella parte della metafisi più vicina alla diafisi, queste stesse trabecole vanno incontro a rimodellamento con formazione delle trabecole metafisarie secondarie, riconoscibili perché non presentano il "*core* centrale" di cartilagine calcificata.

In pratica l'accrescimento di un osso lungo è assicurato dalla continua proliferazione delle cellule cartilaginee nello strato proliferativo; lo spessore della cartilagine di accrescimento rimane però costante, poiché essa viene riassorbita sul versante metafisario con la stessa velocità. Quando la velocità di proliferazione delle cellule cartilaginee si riduce e poi si arresta, questa cartilagine scompare (epoca della fine della crescita = *maturità scheletrica*). I vasi metafisari hanno raggiunto il nucleo epifisario e si è realizzata la fusione ossea tra metafisi ed epifisi.

Contemporaneamente alla crescita in lunghezza, che è l'aspetto più evidente dello sviluppo osseo, procede l'accrescimento nel piano perpendicolare all'asse dell'osso stesso e di quest'ultimo sono responsabili i condrociti della parte più periferica dello strato delle cellule a riposo e di quello proliferativo, che formano una struttura conosciuta come *ghiera pericondrale*.

Alla periferia della cartilagine di accrescimento, a livello degli strati delle colonne seriate e delle cellule ipertrofiche, è presente un manicotto osseo, conosciuto come *dentello di ossificazione*: sul versante epifisario è in contatto con la ghiera pericondrale, mentre sul versante diafisario tale lamina ossea è riassorbita da numerosi osteoclasti e si fonde con le trabecole metafisarie che a questo livello vengono rimodellate. Poiché il processo di riassorbimento prevale sulla circonferenza esterna, la metafisi assume la forma svasata che si continua con il cilindro diafisario.

La crescita e lo sviluppo armonico delle singole ossa, che si accompagnano a quello degli altri organi e tessuti (muscoli, tendini e vasi) determinano l'accrescimento somatico.

Le proporzioni del corpo cambiano con la crescita, per cui alla nascita la lunghezza del tronco (e della testa) prevale rispetto agli arti, mentre negli anni successivi la crescita in lunghezza degli arti è maggiore rispetto a quella dello scheletro assile, per cui il soma assume progressivamente l'aspetto e le proporzioni dell'individuo adulto (Figura 1.6).

Ovviamente vi sono variazioni individuali, espressione del patrimonio genetico dell'individuo (genoma) e dell'interazione dei fattori ambientali. Sono in genere distinti tre tipi costituzionali nell'individuo a completo sviluppo:

- *ectomorfico* o *longilineo*, caratterizzato da una relativa linearità, una struttura ossea leggera e una massa muscolare piccola rispetto all'altezza;
- *endomorfico* o *brevilineo*, caratterizzato da una struttura scheletrica tozza, meno sviluppata in altezza e con relativo aumento delle masse muscolari;
- *mesomorfico* o *normolineo*, con caratteristiche intermedie.

Il tipo endomorfico in genere raggiunge la maturità scheletrica prima dell'ectomorfico.

È opportuno sottolineare il concetto di **maturità scheletrica**, poiché riveste notevole importanza nel giudizio prognostico di diverse patologie ortopediche. Essa è caratterizzata dall'arresto della crescita del singolo segmento scheletrico, che coincide con la chiusura delle cartilagini di accrescimento. Questo evento nei diversi distretti dello scheletro segue una successione costante, che si ripete in tutti gli individui di una stessa specie, ma presenta variazioni abbastanza ampie rispetto all'età cronologica dell'individuo. Per questo motivo è stato compilato un atlante (*atlante di Greunlich e Pyle*), che contiene le epoche di comparsa e di fusione dei nuclei epifisari e accessori delle ossa. Esso permette di stabilire l'età scheletrica, che rappresenta un indice attendibile dello stato di crescita attuale e della residua potenzialità di crescita del soggetto in esame.

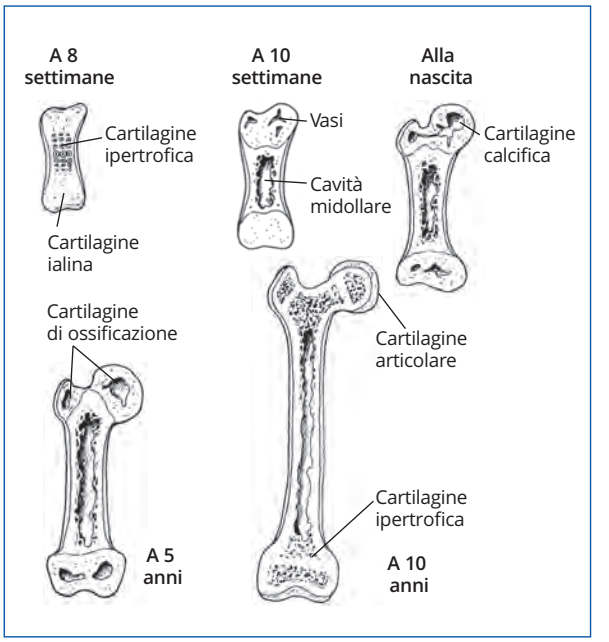

Figura 1.6 Modificazione della struttura dell'osso durante la crescita.

Numerosi fattori controllano l'accrescimento somatico in generale e scheletrico in particolare; oltre al fattore genetico e ambientale, già ricordati, è opportuno dunque sottolineare il controllo endocrino attraverso l'ormone somatotropo, gli ormoni tiroidei e gli ormoni steroidei.